

EDN: <https://elibrary.ru/zfuuna>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-2-102-108>

УДК 57.084.1

Коллектив авторов, 2023

Макаров А.Ф., Ткачук Ю.В., Тоньшин А.А., Бухтияров И.В.

Искусственный гипобиоз как способ защиты организма в условиях острой гипобарической гипоксии

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», проспект Будённого, 31, Москва, 105275

Введение. Критическая стадия высотной болезни, развивающаяся на высотах более 8 км, проявляется потерей сознания, судорогами, апноэ с последующим смертельным исходом. Механизм — острое кислородное голодание организма, в частности головного мозга, на фоне низкого парциального давления кислорода. Группы риска — профессиональные альпинисты и гиды, спортсмены-экстремалы, лётчики. Одним из возможных путей профилактики негативного воздействия острой гипобарической гипоксии является снижение уровня метаболизма — перевод организма в состояние искусственного гипобиоза. При общем снижении потребности организма в кислороде, большее его количество должно оставаться в артериальной крови для обеспечения базовых потребностей тканей головного мозга и предотвращения необратимых ишемических нарушений.

Цель исследования — оценить эффективность защиты организма от условий острой гипобарической гипоксии с помощью снижения уровня метаболизма.

Материалы и методы. Исследование выполнено в 2 этапа. На 1-м определяли возможность применения модели искусственного гипобиоза, на 2-м — эффективность модели. Самцы сирийских хомяков массой 90–110 г. разделены на 5 групп по 8 голов — 2 опытные (по группе на каждом этапе) и 3 контрольные (1 на 1-м, 2 — на 2-м). Для индукции искусственного гипобиоза животным опытных групп внутримышечно вводили суспензию α -метилдопа 1 г/кг. Животным контрольных групп вводили 0,9% NaCl. На 1-м этапе проводили непрямую калориметрию — измеряли скорость потребления кислорода и углекислого газа. Измерение проводили дважды — до внутримышечной инъекции и через 3 часа после. На 2-м этапе моделировали острую форму высотной болезни. Каждое животное помещали в барокамеру через 3 часа после инъекции. Создавали разрежение воздушной среды до 30 кПа и 20 кПа. Осуществляли непрерывное визуальное наблюдение. Регистрировали наличие сознания, время поддержания позы, судорог, начала агонального дыхания, апноэ.

Результаты. На 1-м этапе у животных опытной группы средняя скорость потребления O_2 до инъекции — $4,04 \pm 0,3$ мл/100 г/мин, после — $2,70 \pm 0,11$ мл/100 г/мин ($p < 0,01$), выделения CO_2 — $3,17 \pm 0,27$ мл/100 г/мин и $2,26 \pm 0,09$ мл/100 г/мин ($p < 0,01$) соответственно. У животных контрольной группы средняя скорость потребления O_2 до инъекции — $3,80 \pm 0,43$ мл/100 г/мин, после — $3,88 \pm 0,37$ мл/100 г/мин, выделения CO_2 — $2,95 \pm 0,31$ мл/100 г/мин и $2,92 \pm 0,2$ мл/100 г/мин, соответственно.

На 2-м этапе у животных контрольной группы при разрежении 20 кПа проявлялись симптомы острого поражения центральной нервной системы. Среднее время поддержания позы составило 3 ± 2 с, время начала первых генерализованных судорог — 20 ± 3 с, вторых — 56 ± 5 с, начала агонального дыхания — 52 ± 9 с, апноэ — 114 ± 26 с. Сознание у всех животных отсутствовало. У животных опытной группы с индукцией искусственного гипобиоза при разрежении 20 кПа проявлений острого поражения центральной нервной системы не отмечено. В контрольной группе при разрежении 30 кПа у 1 животного из 8 были отмечены судороги на 56 с с начала экспозиции.

Выводы. Экспериментально доказана эффективность снижения уровня метаболизма для профилактики потери сознания и развития генерализованных судорог в условиях острой гипобарической гипоксии; в состоянии искусственного гипобиоза более чем в 20 раз увеличивается время безопасного пребывания в гипоксической среде.

Этика. Исследования с участием лабораторных животных проходили с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкской декларации 2000 г. о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.)). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Ключевые слова: высотная болезнь; гипобарическая гипоксия; искусственный гипобиоз; гипометаболическое состояние; искусственная спячка

Для цитирования: Макаров А.Ф., Ткачук Ю.В., Тоньшин А.А., Бухтияров И.В. Искусственный гипобиоз как способ защиты организма в условиях острой гипобарической гипоксии. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(2): 102–108. <https://elibrary.ru/zfuuna> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-2-102-108>

Для корреспонденции: Макаров Артур Феликсович, научный сотрудник лаборатории токсикологии, ФГБНУ «НИИ МТ». E-mail: artmakf@yandex.ru

Участие авторов:

Макаров А.Ф. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Ткачук Ю.В. — сбор и обработка данных;

Тоньшин А.А. — редактирование;

Бухтияров И.В. — концепция и дизайн исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Дата поступления: 09.01.2023 / Дата принятия к печати: 11.01.2023 / Дата публикации: 25.02.2023

Arthur F. Makarov, Yulia V. Tkachuk, Anton A. Tonshin, Igor V. Bukhtiyarov

Artificial hypobiosis as a method of acute altitude illness negative impact reduction

Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, 105275

Introduction. Critical stage of acute mountain (altitude) sickness, manifesting by loss of consciousness, convulsions, apnea and high risk of death, develops at altitudes above 8 km. Acute oxygen starvation of the central nervous system while significant hypobaric hypoxia is the main mechanism of critical stage of acute mountain sickness. Alpinists and professional guides, extreme athletes are the main risk group. It is proposed to reduce the level of metabolism (artificial hypobiosis induction) to prevent the negative impact of acute hypobaric hypoxia on central nervous system.

The study aims to assess the efficiency of the metabolic rate reduction for the organism negative impact prevention while acute hypobaric hypoxia.

Materials and methods. Study had 2 stages. The 1st — definition of the possibility of using artificial hypobiosis model. The 2nd — the model efficiency definition. Syrian hamsters 90–110 g weight were used in the study. 5 groups, 8 animals in each. Animals of two experimental groups (1 — on the 1st stage and 1 — is on the 2nd) had intramuscular injections of 1 g/kg Methyldopa (CAS Number 555-30-6). Animals control groups (1 — on the 1st stage and 2 — is on the 2nd) had 0,9% NaCl. Indirect calorimetry was performed on the 1st stage. Oxygen consumption and carbon dioxide elimination speed were measured in each animal group twice: before intramuscular injection and 3 hours after. Critical stage of acute mountain (altitude) sickness was performed on the 2nd stage. In 3 hours after intramuscular injection animals of each group had been placed in hypobaric chamber. 30 kPa underpressure for control group #1 animals and 20 kPa for control group #2 and experimental group animals, speed — 1,25 kPa/s. To avoid CO₂ accumulation continuous chamber air flow was made. Continuous visual observation carried out. Consciousness, posture maintenance time, convulsive seizures, agonal breathing, and apnea were registered.

Results. 1st stage. Experimental group animals' mean base oxygen consumption speed was $4,04 \pm 0,3$ ml/100 g/min, and $2,70 \pm 0,11$ ml/100 g/min ($p < 0,01$) after intramuscular injection, carbon dioxide elimination speed was $3,17 \pm 0,27$ ml/100 g/min and $2,26 \pm 0,09$ ml/100 g/min ($p < 0,01$) respectively. Control group animals' mean base oxygen consumption speed was $3,80 \pm 0,43$ ml/100 g/min, and $3,88 \pm 0,37$ ml/100 g/min after intramuscular injection, carbon dioxide elimination speed was $2,95 \pm 0,31$ ml/100 g/min and $2,92 \pm 0,2$ ml/100 g/min, respectively.

2nd stage. 20 kPa control group: since start of exposure the average animal posture maintenance time was 3 ± 2 s, the first convulsion time — 20 ± 3 s, the second convulsion — 56 ± 5 s, agonal breath start — 52 ± 9 s, apnea — 114 ± 26 s. Consciousness absence in all animal was observed. Experimental group: none of the parameters is to register were observed. All animals had consciousness, actively restored their position, while chamber was tilted. The exposure lasted for 20 minutes. 30 kPa control group: 1 animal of 8 had convulsions on 56 s of 20-minute exposure. None of the parameters is to register were observed in other animals. All animals had consciousness, actively restored their position, while chamber was tilted.

Conclusions. The effectiveness of lowering the metabolic rate for the prevention of loss of consciousness and the development of generalized convulsions in acute hypobaric hypoxia has been experimentally proven; in a state of artificial hypobiosis, the time of safe stay in a hypoxic environment increases by more than 20 times.

Ethics. The study was carried out in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The Clinical Study Protocol was reviewed at a meeting of the local Ethics Committee FSBSI IRIOH.

Keywords: acute mountain sickness; artificial hypobiosis; hypobaropathy; indirect calorimetry

For citation: Makarov A.F., Tkachuk Yu.V., Tonshin A.A., Bukhtiyarov I.V. Artificial hypobiosis as a method of acute altitude illness negative impact reduction. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(2): 102–108. <https://elibrary.ru/zfuuna> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-2-102-108> (in Russian)

For correspondence: Arthur F. Makarov, research associate of laboratory of toxicology, Izmerov Research Institute of Occupational Health. E-mail: artmakf@yandex.ru

Information about the authors: Makarov A.F. <https://orcid.org/0000-0002-0146-3862>

Bukhtiyarov I.V. <https://orcid.org/0000-0002-8317-2718>

Contribution:

Makarov A.F. — research concept and design, data collection and processing, text writing;

Tkachuk Yu.V. — data collection and processing;

Tonshin A.A. — editing;

Bukhtiyarov I.V. — concept and design of the study.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 09.01.2023 / Accepted: 11.01.2023 / Published: 25.02.2023

Введение. Высотная болезнь — заболевание, возникающее в результате значительного снижения давления в окружающей газовой среде. Наиболее опасной, представляющей высокий риск летального исхода является критическая стадия высотной болезни, развивающаяся на высотах более 8 км, которая проявляется потерей сознания, судорогами, апноэ [1, 2]. Механизм патологии заключается в остром кислородном голодании организма, в частности центральной нервной системы (ЦНС), на фоне существенной гипобарической гипоксии. Основной группой риска являются альпинисты, профессиональные гиды и спортсмены-экстремалы, осуществляющие восхождения на горы высотой более 8000 метров, а также лётчики.

Существует 14 известных восьмитысячников. По последним имеющимся в свободном доступе данным на 2019 г. смертность по отношению к успешным восхождениям достигает 27% [3, 4]. Около 16% причин ассо-

циированы с высотной болезнью [4]. С одной стороны, с каждым годом смертность снижается благодаря улучшению снаряжения и спасательных мероприятий, а также отработке стандартных маршрутов, но, с другой стороны, растёт количество альпинистов и гидов, для которых альпинизм является профессиональной деятельностью. Статистика восхождений на Эверест — самый популярный восьмитысячник — показывает, что почти половина всех смертей приходится на непальских проводников [4]. Одним из путей решения вопроса профилактики негативного воздействия острой гипобарической гипоксии на организм является снижение уровня метаболизма — перевод организма в состояние искусственного гипобиоза. При общем снижении потребности организма в кислороде, большее его количество должно оставаться в артериальной крови для обеспечения базовых потребностей тканей головного мозга и предотвращения необратимых ишемических нарушений.

Цель исследования — оценка эффективности защиты организма от условий острой гипобарической гипоксии с помощью снижения уровня метаболизма.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах сирийских хомяков массой 90–110 г. Перед проведением исследования животных карантинировали в течение 14 дней. Во время карантина и в процессе исследования животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014¹ и ГОСТ 33215-2014² на стандартном водном и пищевом рационе в отдельном помещении. Вся работа проведена на пяти группах животных по 8 особей в каждой. Сводная информация по группам исследования приведена в **таблице 1**.

Для индукции состояния искусственного гипобиоза животным всех опытных групп осуществляли внутримышечные инъекции суспензии фармакологической субстанции α -метилдопа [5, 6] (*Methyl dopa*; CAS Number 555-30-6) 1 г/кг в ДМСО из расчёта 0,3 мл/кг, к суспензии добавляли 0,9 % *NaCl* до достижения суммарного объёма инъекции равного 1 мл на одно животное.

Каждое животное всех контрольных групп получало внутримышечные инъекции 0,3 мл/кг диметилсульфоксида (ДМСО) с добавлением 0,9% *NaCl* до достижения суммарного объёма инъекции равного 1 мл на одно животное.

Экспериментальная работа была проведена в два этапа:

1. Обоснование возможности применения модели искусственного гипобиоза;

2. Исследование эффективности искусственного гипобиоза для защиты от гипобарической гипоксии.

Первый этап. С целью определения возможности применения модели искусственного гипобиоза на первом этапе применяли метод непрямой калориметрии. Проводили измерение концентрации кислорода (O_2) углекислого газа (CO_2) с дальнейшим расчётом скорости потребления O_2 и скорости выделения CO_2 , а также проводили измерение, частоты дыхательных движений (ЧДД) и ректальной температуры (Трек) у животных до внутримышечной инъекции и через 3 часа после.

Для непрямой калориметрии каждое животное поме-

щали в герметичную ёмкость с прозрачными стенками. Объём ёмкости составлял 1,2 л. Для аспирации пробы воздушной среды ёмкости и её газоанализа ёмкость предварительно была подключена к модулю побудителя потока, имеющего блок газоанализатора O_2 и CO_2 . В качестве такого модуля использовали монитор пациента МПР6-03, «Тритон-Электроникс». Суммарный объём модуля побудителя потока с датчиками и всех линий подключения составлял приблизительно 50 мл. Пробоотбор происходил непрерывно. Регистрацию параметров газовой среды проводили ежеминутно в течение 16 минут. Для расчёта скорости потребления O_2 и выделения CO_2 использовали формулу (1):

$$V = \left[((x_1 - x_2) \cdot (1200 + 50 - V_{ж})) \cdot 100 / 100 \cdot m \cdot 16 \right] \quad (1),$$

где: V — скорость в мл/100 г/мин,
 x_1 — начальное значение содержания газа в %,
 x_2 — конечное значение содержания газа в %,
 $V_{ж}$ — объём животного в мл,
 m — масса животного в г.

Значение объёма животного в мл принималось равным значению его массы в г.

Визуально регистрировали ЧДД: проводили подсчёт количества дыхательных движений в течение 10 секунд у животных в индивидуальных клетках в спокойном состоянии. Регистрацию Трек проводили электронным термометром на глубине 2 см, непосредственно перед помещением в герметичную ёмкость.

Критерием возможности применения модели искусственного гипобиоза являлось достоверное снижение скорости потребления O_2 и скорости продукции CO_2 . Снижение ЧДД и Трек являлись вторичными критериями развития гипометаболического состояния.

Второй этап. Экспериментальная работа второго этапа проводилась после получения результатов первого этапа на независимых выборках животных для исключения влияния эффекта «тренировки» при проведении непрямой калориметрии.

В рамках исследования эффективности искусственного гипобиоза для защиты от гипобарической гипоксии были выбраны условия воспроизведения высотной болезни. Группа позитивного контроля (группа № 3) — для моделирования критической стадии острой формы высотной болезни у лабораторных животных создавали разрежение

Таблица 1 / Table 1

Сводная информация по группам животных и этапам проведённого исследования
Summary information on groups of animals and stages of the study

Группа	Название	Фармакологическое воздействие	Вид эксперимента
1 этап. Обоснование возможности применения модели искусственного гипобиоза			
№ 1	Контрольная группа	Внутримышечная инъекция 0,3 мл/кг диметилсульфоксида, разведение 0,9% <i>NaCl</i> до 1 мл	Непрямая калориметрия
№ 2	Опытная группа	Внутримышечная инъекция 0,3 мл/кг диметилсульфоксида + 1 г/кг α -метилдопа, разведение 0,9% <i>NaCl</i> до 1 мл	Непрямая калориметрия
2 этап. Исследование эффективности искусственного гипобиоза для защиты от гипобарической гипоксии			
№ 3	Группа позитивного контроля	Внутримышечная инъекция 0,3 мл/кг диметилсульфоксида, разведение 0,9% <i>NaCl</i> до 1 мл	Разрежение 20 кПа (~11 500 м)
№ 4	Опытная группа	Внутримышечная инъекция 0,3 мл/кг диметилсульфоксида + 1 г/кг α -метилдопа, разведение 0,9% <i>NaCl</i> до 1 мл	Разрежение 20 кПа (~11 500 м)
№ 5	Группа негативного контроля	Внутримышечная инъекция 0,3 мл/кг диметилсульфоксида, разведение 0,9% <i>NaCl</i> до 1 мл	Разрежение 30 кПа (~9000 м)

воздушной среды 20 кПа, что соответствует высоте более 11 500 м над уровнем моря [7, 8]. Определена группа негативного контроля (группа № 5) — животные при разрежении воздушной среды равном 30 кПа, что соответствует высоте более 9 000 м над уровнем моря, являющейся пороговой величиной устойчивости для всех животных (в т. ч. животных с заболеваниями) [7].

Опытная группа (группа № 4) — животные с индукцией состояния искусственного гипобиоза при разрежении среды 20 кПа (~11 500 м).

Каждое животное помещали в ёмкость с прозрачными стенками, позволяющей работать с разрежением воздушной среды (далее по тексту — барокамера) через 3 ч с момента внутримышечной инъекции. Объём барокамеры составлял 1,2 л. С помощью вакуумного насоса создавали разрежение воздушной среды в барокамере. Разрежение проводили линейно до значения 30 кПа в течение 56 с, до 20 кПа в течение 1 мин 4 с, что соответствует скорости 1,25 кПа/с. Экспозицию животного при разрежении воздушной среды осуществляли с непрерывной вентиляцией воздуха для исключения накопления CO_2 в дыхательной среде. По истечении 20 мин, либо при наличии апноэ длительностью более 30 с отключали вакуумный насос, давление в барокамере восстанавливалось до нормального значения в течение 10 с, после чего животное извлекали и помещали в открытый прозрачный контейнер для дальнейшего наблюдения.

В ходе всего эксперимента осуществляли непрерывное визуальное наблюдение, вели видеозапись. Три специалиста независимо друг от друга регистрировали наличие сознания у животного (моргание глаз, попытки целенаправленного удержания позы при изменении положения барокамеры); время поддержания позы; наличие генерализованных судорог и время их наступления; наличие агонического типа дыхания и время его наступления; наличие апноэ и время наступления; время восстановления позы.

Животных, прошедших пребывание в разреженной среде, наблюдали в течение суток после эксперимента, оценивали общее состояние животных в динамике и выживаемость.

Расчёты и статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью программного обеспечения *Microsoft Office Excel 2019*. Статистическое сравнение групп проводилось с помощью расчёта *t*-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Результаты. Первый этап. На первом этапе исследования измерены скорости потребления кислорода и вы-

деления углекислого газа у животных групп № 1 и № 2. Результаты представлены в **таблице 2**.

Среднее значение динамики абсолютного содержания измеряемых газов в зависимости от времени при нахождении животных в герметичной камере в группах № 1 и № 2 представлено на **рисунке 1**.

Потребление O_2 . У животных группы № 1 среднее значение скорости потребления O_2 до в/м инъекции составило $3,80 \pm 0,43$ мл/100 г/мин, через 3 часа после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило $3,88 \pm 0,37$ мл/100 г/мин. У животных группы № 2 среднее значение скорости потребления O_2 до в/м инъекции составило $4,04 \pm 0,3$ мл/100 г/мин, через 3 часа после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ($p < 0,01$), среднее значение составило $2,70 \pm 0,11$ мл/100 г/мин. Разницы в результатах между животными группы № 1 и группы № 2 до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдалось отличие в результатах между животными групп № 1 и № 2 после внутримышечной инъекции ($p < 0,01$).

Выделение CO_2 . У животных группы № 1 среднее значение скорости выделения CO_2 до в/м инъекции составило $2,95 \pm 0,31$ мл/100 г/мин, через 3 часа после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило $2,92 \pm 0,2$ мл/100 г/мин. У животных группы № 2 среднее значение скорости выделения CO_2 до в/м инъекции составило $3,17 \pm 0,27$ мл/100 г/мин, через 3 часа после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ($p < 0,01$), среднее значение составило $2,26 \pm 0,09$ мл/100 г/мин. Разницы в результатах между животными группы № 1 и группы № 2 до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдалось отличие в результатах между животными групп № 1 и № 2 после внутримышечной инъекции ($p < 0,01$).

Частота дыхательных движений. У животных группы № 1 среднее значение ЧДД до в/м инъекции составило $119,7 \pm 10,8$ мин⁻¹, через 3 часа после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило $106 \pm 8,6$ мин⁻¹. У животных группы № 2 среднее значение ЧДД до в/м инъекции составило $117,0 \pm 10,1$ мин⁻¹, через 3 часа после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ($p < 0,01$), среднее значение составило $64,5 \pm 4,2$ мин⁻¹. Разницы в результатах между животными группы № 1 и группы № 2 до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдалось отличие в результатах между животными групп № 1 и № 2 после внутримышечной инъекции ($p < 0,01$).

Таблица 2 / Table 2

Скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа, ректальная температура у лабораторных животных на первом этапе исследования

Rates of oxygen consumption and carbon dioxide release, rectal temperature in laboratory animals at the first stage of the study

Параметры	Группы			
	№ 1		№ 2	
	До в/м инъекции ($M \pm m$)	После в/м инъекции ($M \pm m$)	До в/м инъекции ($M \pm m$)	После в/м инъекции ($M \pm m$)
Скорость потребления кислорода, мл/100 г/мин	$3,80 \pm 0,43$	$3,88 \pm 0,37$	$4,04 \pm 0,3$	$2,70 \pm 0,11$
Скорость выделения углекислого газа, мл/100 г/мин	$2,95 \pm 0,31$	$2,92 \pm 0,2$	$3,17 \pm 0,27$	$2,26 \pm 0,09$
Частота дыхательных движений, мин ⁻¹	$119,7 \pm 10,8$	$106 \pm 8,6$	$117,0 \pm 10,1$	$64,5 \pm 4,2$
Ректальная температура, °С	$38,3 \pm 0,1$	$38,0 \pm 0,1$	$38,4 \pm 0,1$	$35,0 \pm 0,6$

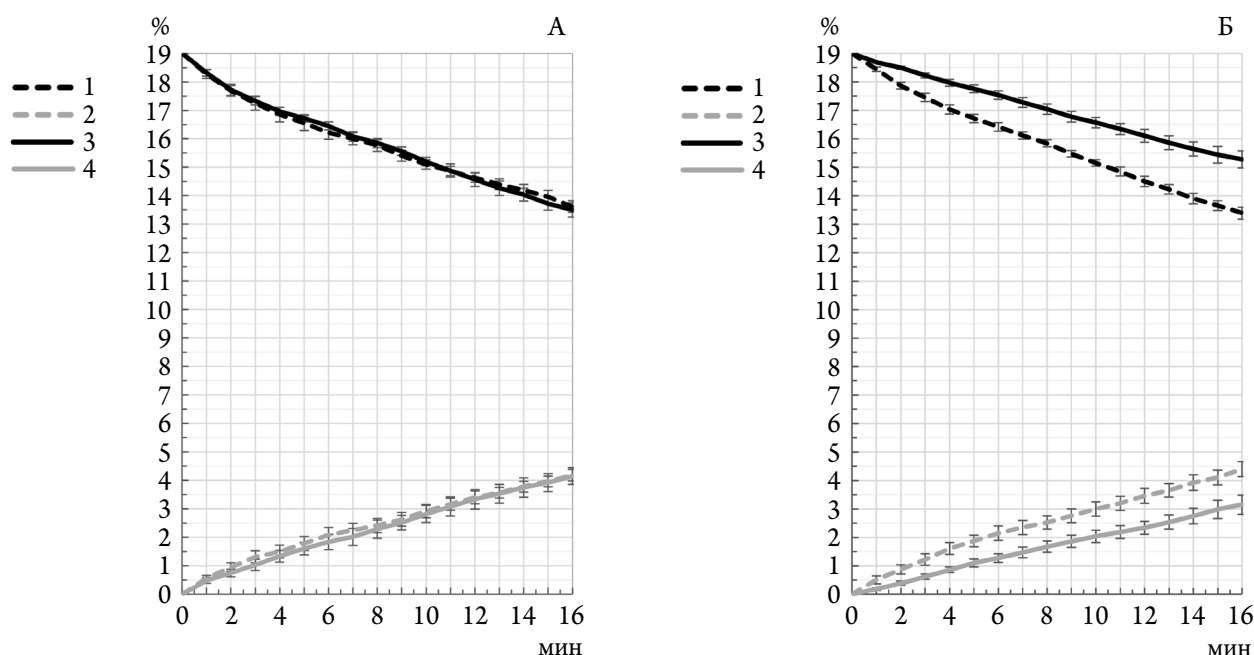


Рисунок. График средних значений динамики изменения концентрации O₂ и CO₂ в герметичной камере. График А — результаты группы № 1; график Б — результаты группы № 2. Линия 1 — динамика концентрации O₂ при измерении до внутримышечной инъекции; линия 2 — динамика концентрации CO₂ при измерении до внутримышечной инъекции; линия 3 — динамика концентрации O₂ при измерении через 3 часа после внутримышечной инъекции; линия 4 — динамика концентрации CO₂ при измерении через 3 часа после внутримышечной инъекции. По оси абсцисс — время в минутах. По оси ординат — содержание газа в %.

Figure. Graph of the average values of the dynamics of changes in the concentration of O₂ and CO₂ in a sealed chamber. Graph A — the results of group No. 1; graph Б — the results of group No. 2. Line 1 — dynamics of O₂ concentration when measured before intramuscular injection; line 2 — dynamics of CO₂ concentration when measured before intramuscular injection; line 3 — dynamics of O₂ concentration when measured 3 hours after intramuscular injection; line 4 — dynamics of CO₂ concentration when measured 3 hours after intramuscular injection. The abscissa shows the time in minutes. The y-axis shows the gas content in %.

Ректальная температура. Значение Трек у животных группы № 1 до в/м инъекции составило $38,3 \pm 0,1^\circ\text{C}$, через 3 часа после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило $38,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Значение Трек у животных группы № 2 до в/м инъекции составило $38,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$, через 3 часа после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ($p < 0,01$), среднее значение составило $35,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$. Разницы в результатах между животными группы № 1 и группы № 2 до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдалось отличие в результатах между животными групп № 1 и № 2 после внутримышечной инъекции ($p < 0,01$).

Визуальное наблюдение. До в/м инъекции животные обеих групп не имели визуальных изменений в поведении. Через 3 часа после в/м инъекции у животных группы № 1 никаких визуальных изменений в поведении не обнаружено. У животных группы № 2 отмечена лёгкая заторможенность в поведении, проявляющаяся в виде 1–2-секундной задержки начала активных попыток восстановления изначальной позы при переворачивании животного на спину.

Второй этап. На втором этапе принимали участие животные групп № 3, № 4, № 5.

Результаты частоты выявления и среднее время появления регистрируемых параметров в каждой группе животных отображены в **таблице 3**.

Каждое животное группы № 3 подвергалось экспозиции в среде с разрежением 20 кПа. С начала экспозиции среднее время поддержания позы составило 3 ± 2 с, время начала первых генерализованных судорог — 20 ± 3 с, вто-

рых — 56 ± 5 с, начала агонального дыхания (у 6 животных из 8) — 52 ± 9 с, апноэ — 114 ± 26 с.

У всех животных контрольной группы сознание отсутствовало, при изменении положения барокамеры попыток целенаправленной двигательной активности не зафиксировано. У 3 животных отмечено апноэ сразу после вторых генерализованных судорог, у одного из них начало агонального типа дыхания отмечено до вторых судорог, у двух из них дыхания агонального типа не наблюдалось. По извлечению из барокамеры 2 из 8 животных выжили. У выживших животных наблюдалось нарушение координации движений с нестабильностью походки с запрокидыванием вбок в течение первых суток. На вторые сутки адекватная координация движений восстанавливалась.

Каждое животное опытной группы № 4 перенесло 20-минутную экспозицию в среде с разрежением 20 кПа без каких-либо видимых нарушений. Симптомов, характерных для критической стадии острой формы высотной болезни не отмечено. Наблюдалось увеличение глубины дыхательных движений с вовлечением дополнительной мускулатуры, проявляющееся в виде увеличения экскурсий грудной клетки (в норме у сирийских хомяков брюшной тип дыхания). Ритм дыхания был стабильным на протяжении всей экспозиции, все животные были заторможены, но в нормальном тонусе и сознании — при изменении положения барокамеры успешно осуществлялись целенаправленные попытки восстановления положения. По извлечению из барокамеры каждое животное опытной группы было активно, нарушений в координации движений не наблюдалось.

Таблица 3 / Table 3

Частота выявления и среднее время появления регистрируемых параметров у лабораторных животных на втором этапе исследования**The frequency of detection and the average time of appearance of recorded parameters in laboratory animals at the second stage of the study**

Параметры	Группы		
	№ 3	№ 4	№ 5
Потеря позы (n/N^*)	100% (8/8)	0% (0/8)	0% (0/8)
Среднее время ($M \pm m$)	3 с (± 4 с)	—	—
Судороги № 1, % (n/N)	100% (8/8)	0% (0/8)	12,5% (1/8)
Среднее время ($M \pm m$)	20 с (± 8 с)	—	8 с
Судороги № 2, % (n/N)	100% (8/8)	0% (0/8)	0% (0/8)
Среднее время ($M \pm m$)	56 с (± 14 с)	—	—
Агональное дыхание, % (n/N)	75% (6/8)	0% (0/8)	0% (0/8)
Среднее время ($M \pm m$)	52 с (± 20 с)	—	—
Апноэ, % (n/N)	100% (8/8)	0% (0/8)	0% (0/8)
Среднее время ($M \pm m$)	1 мин 54 с (± 1 мин 8 с)	—	—
Летальность, % (n/N)	75% (6/8)	0% (0/8)	0% (0/8)
Нарушение координации, % (n/N)	100% (2/2)	0% (0/8)	0% (0/8)
Суточная выживаемость, % (n/N)	100% (2/2)	100% (8/8)	100% (8/8)

Примечание: n/N^* — количество животных из группы.Note: n/N^* — the number of animals from the group.

Каждое животное контрольной группы № 5 перенесло 20-минутную экспозицию в среде с разрежением 30 кПа. Визуально наблюдалось увеличение частоты и/или амплитуды дыхательных движений у каждого животного в разном сочетании. Ритм дыхания стабилизировался в течение первой минуты экспозиции и оставался неизменным на протяжении всей последующей экспозиции, все животные были в нормальном тонусе и сознании — при изменении положения барокамеры успешно осуществлялись целенаправленные попытки восстановления положения. У одного животного из группы наблюдались однократные генерализованные судороги на 56-й секунде экспозиции. По извлечению из барокамеры 7 из 8 животных контрольной группы № 5 были активны, нарушений в координации движений не наблюдалось. У одного животного, имевшего генерализованные судороги, наблюдалось нарушение координации с запрокидыванием вбок при ходьбе в течение первого часа наблюдения. На второй час адекватная координация движений восстанавливалась.

Обсуждение. По имеющимся литературным данным в состоянии гипобии у животных возрастает устойчивость к различным экстремальным воздействиям, в т. ч. к гипоксии, ионизирующему излучению, динамическим перегрузкам [5, 6] а также повышенному парциальному давлению кислорода [9]. В данном исследовании для получения состояния гипобии применяли способ фармакологической симпатической блокады с использованием фармакологической субстанции метилдопа [5, 6, 9]. Образуемый в ЦНС метаболит альфа-метилнорадреналин стимулирует α_2 -адренорецепторы нейронов продолговатого мозга, что приводит к торможению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации; снижает периферическое сосудистое сопротивление, оказывает гипотензивное действие, уменьшает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений; вызывает седативный эффект [10]. При применении высоких

дозировок фармакологической субстанции метилдопа нарушаются процессы терморегуляции организма, происходит снижение температуры тела и снижение потребления кислорода [5, 6, 9].

По результатам первого этапа исследования при проведении непрямой калориметрии наблюдается достоверное снижение скорости потребления кислорода на 33% ($p < 0,01$), и скорости выделения углекислого газа на 29% у животных опытной группы с внутримышечной инъекцией фармакологической субстанции метилдопа, что прямо свидетельствует о снижении уровня метаболизма. У всех животных этой группы также визуально наблюдается заторможенность в поведении, снижение ЧДД почти в 2 раза (на 45% ($p < 0,01$)), а также снижение Трек. на 3,4°C ($p < 0,01$), что косвенно свидетельствует о снижении уровня метаболизма. Основываясь на полученных результатах, можно сделать заключение о том, что фармакологическая блокада симпатической нервной системы с помощью препарата метилдопа вызывает у животных индукцию состояния искусственного гипобии. Модель искусственного гипобии экспериментально подтверждена и может быть использована для дальнейшей работы.

На втором этапе исследована эффективность состояния искусственного гипобии для защиты от гипобарической гипоксии. Наблюдаются существенные отличия в состоянии животных опытной группы с индукцией состояния искусственного гипобии по сравнению с животными группы позитивного контроля без индукции состояния искусственного гипобии в условиях разрежения воздушной среды 20 кПа, что соответствует высоте $> 11,5$ км. Потеря позы, генерализованные судороги и апноэ происходили у животных в течение первой минуты экспозиции. У животных опытной группы полностью отсутствуют симптомы, характерные для критической стадии острой формы высотной болезни на протяжении 20 минут экспозиции. Состояние животных опытной группы, находившихся

при разрешении 20 кПа также лучше состояния животных группы негативного контроля, находившихся при меньшем разрежении воздушной среды 30 кПа, что соответствует высоте >9 км. Наблюдающиеся в ходе экспериментальной работы второго этапа неврологические нарушения у всех животных группы позитивного контроля и у одного животного группы негативного контроля характерны при поражении центральной нервной системы [1]. Отсутствие неврологических нарушений у животных опытной группы с индукцией состояния искусственного гипобииоза является признаком адекватного функционирования центральной нервной системы. Наиболее вероятно, что достиже-

ние устойчивого положительного результата заключается в общем снижении уровня метаболизма и, как следствие, в увеличении доступности кислорода для тканей центральной нервной системы, в частности — головного мозга.

Выводы:

1. Экспериментально доказана эффективность снижения уровня метаболизма для профилактики потери сознания и развития генерализованных судорог в условиях острой гипобарической гипоксии;

2. В состоянии искусственного гипобииоза не менее чем в 20 раз увеличивается время безопасного пребывания в гипоксической среде.

Список литературы

1. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология*. Т. 1., М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012: 422–52.
2. Высотная болезнь. https://medpodgotovka.ru/blog/vysotnaya_bolezn (10.11.2022)
3. Eight Thousanders — The Complete 8000ers Guide. <https://www.mountainiq.com/guides/eight-thousanders/> (10.11.2022)
4. Richard Salisbury, Elizabeth Hawley, Billi Bierling. *The Himalaya by the Numbers. A Statistical Analysis of Mountaineering in the Nepal Himalaya, 1950–2019*. The Himalayan Database; 2021.
5. Тимофеев Н.Н. *Гипобииоз и криобииоз: прошлое, настоящее и будущее*. Москва: Информ-Знание. 2005.
6. Самойлов А.С., Ушаков И.Б., Сапеецкий А.О., Сапееcki Н.В., Тимофеев Н.Н. Перспективы применения искусственной гибернации в медицине экстремальных ситуаций. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017; 1(59): 78–88.
7. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д. и др. *Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: Методические рекомендации* ФМБА России МР. 21.44-2017. М.; 2017: 29–38.
8. Соколова Н.А., Граф А.В., Маслова М.В., Маклакова А.С., Хиразова Е.Э. *Стресс на ранних стадиях онтогенеза: пептидергическая коррекция: монография*. Издательство: Товарищество научных изданий КМК; 2016: 132–3.
9. Макаров А.Ф., Котский М.А., Тоншин А.А., Бухтияров И.В. Искусственный гипобииоз как способ снижения негативного воздействия кислорода при повышенном парциальном давлении. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021; 55(5): 64–8.
10. Mah G.T., Tejani A.M., Musini V.M. Methyl dopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD003893. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003893.pub3>

References

1. Litvitsky P.F. *Pathophysiology*. Vol.1, M.: GEOTAR-Media. 2012: 422–52 (in Russian).
2. Altitude illness. Available at: https://medpodgotovka.ru/blog/vysotnaya_bolezn (10.11.2022)
3. Eight Thousanders — The Complete 8000ers Guide. <https://www.mountainiq.com/guides/eight-thousanders/> (10.11.2022)
4. Richard Salisbury, Elizabeth Hawley, Billi Bierling. *The Himalaya by the Numbers. A Statistical Analysis of Mountaineering in the Nepal Himalaya, 1950–2019*. The Himalayan Database; 2021.
5. Timofeev N.N. *Hypobiosis and Cryobiosis: past, present and future*. Moscow: Inform-Znaniye; 2005 (in Russian).
6. Samoylov A.S., Ushakov I.B., Sapetskiy A.O., Sapetski N.V., Timofeev N.N. Prospects for the use of artificial hibernation in the medicine of extreme situations. *Medsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2017; 1(59): 78–88.
7. Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., et al. *Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs: Methodical recommendations of FMBA of Russia* MR. 21.44.2017. Moscow; 2017: 29–38 (in Russian).
8. Sokolova N.A., Graf A.V., Maslova M.V., Maklakova A.S., Khirazova E.E. *Stress in the early stages of ontogenesis: peptidergic correction: monograph*. Izdatel'stvo: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2016: 132–3.
9. Makarov A.F., Kotskiy M.A., Tonshin A.A., Bukhtiyarov I.V. Artificial hypobiosis as a method to mitigate the negative effect of oxygen at an elevated partial pressure. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2021; 55(5): 64–8.
10. Mah G.T., Tejani A.M., Musini V.M. Methyl dopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD003893. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003893.pub3>